

**СТАТУС ВПЧ И ЕГО ГЕНОМНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ  
ВЛИЯЕТ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РШМ**

М.К. Ибрагимова, М.М. Цыганов, И.В. Дерюшева

Научный руководитель: д.б.н., Н.В. Литвяков

Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, 634050

НИ Томский государственный университет, Россия, г. Томск, пр. Ленина 36, 634050

E-mail: [imk1805@yandex.ru](mailto:imk1805@yandex.ru)

**HPV STATUS AND ITS GENOMIC INTEGRATION AFFECT SURVIVAL OF PATIENTS WITH  
CERVICAL CANCER**

M.K. Ibragimova, M.M. Tsyganov, I.V. Deryusheva

Scientific Supervisor: Ph.D., N.V. Litviakov

Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences, Russia,

Tomsk, Kooperativny str. 5, 634050

Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenin str., 36, 634050

E-mail: [imk1805@yandex.ru](mailto:imk1805@yandex.ru)

**Abstract.** *The study involved 140 patients with the stage I-IV cervical cancer (CC) patients. The comprehensive survey included colposcopy, cytological and histological analysis, detection and genotyping of high-risk human papillomavirus, viral load and physical status of HPV16 DNA was evaluated. The prevalence of virus-positive cases among the patients with cervical cancer patients was 77.1%. as a result of the study the predictive value of the physical status of type 16 HPV was determined for relapse-free and overall survival of patients with CC.*

**Введение.** В инфицированной клетке вирус папилломы человека (ВПЧ) может существовать в эписомальной форме (вне хромосом клетки) - считается доброкачественной, интегрированной (встроенной в геном клетки) - расценивается как злокачественная форма персистенции вируса и смешанной форме (наличие свободного и встроенного в ДНК клетки-хозяина вируса) [1]. Прогрессия от клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией, до развития рака шейки матки (РШМ) занимает около 10-40 лет, но редко может развиваться и за 1-2 года, что, несомненно, доказывает важность своевременного мониторинга больных папилломавирусной инфекцией и проведения вирусологических исследований для выявления групп риска развития онкологической патологии [2]. **Целью** настоящей работы явилась оценка безрецидивной и общей выживаемости HPV- позитивных с учетом физического статуса ВПЧ 16 типа и ВПЧ-негативных больных первичным РШМ.

**Материал и методы.** В исследование было включено 140 пациенток в возрасте от 21 до 79 лет с первичным РШМ I-IVA стадий, проходивших обследование и лечение в Томском НИМЦ. Диагноз верифицирован гистологически, опухоли были охарактеризованы в соответствии с классификацией FIGO. Материалом для исследования служили соскобы эпителия цервикального канала и наружной части шейки матки. Всем пациенткам было проведено выявление и генотипирование ДНК ВПЧ. Из всех обследованных была выделена группа пациенток с носительством ВПЧ (n=108), далее для пациенток с

ВПЧ 16 типа было также проведено определение физического статуса ДНК ВПЧ. Выявление, генотипирование ДНК ВПЧ и определение физического статуса ДНК ВПЧ 16 проводили методом ПЦР в режиме реального времени на приборе RotorGene 6000 («Corbett Research», Австралия) с использованием комплектов реагентов фирмы «Amplisens®» (Москва, Россия). Значение вирусной нагрузки рассчитывалось в геномных эквивалентах ДНК ВПЧ/ $10^5$  клеток, порог релевантного количества вируса принимался равным  $3 \lg$  ДНК HPV/ $10^5$  клеток в соскобе. Выявление области Е6 при отсутствии области Е1/Е2 интерпретировалось как интеграция ВПЧ в ДНК человека, выявление области Е6 при наличии области Е1/Е2 – как смешанная форма вируса, отсутствие области Е6 при наличии области Е1/Е2 – как эписомальная форма вируса. Оценку выживаемости проводили по методу Каплана-Майера.

**Результаты и обсуждение.** Из 108 ВПЧ+ больных РШМ ВПЧ 16 типа (монотип или в комбинации с другими типами) имели 87 больных (80,6%) у которых был изучен физический статус вирусной ДНК. Остальные пациентки имели другие типы вируса: 31 тип ВПЧ – 8 пациенток (7,4%), 33 тип ВПЧ – 6 пациенток (5,6%), 56 тип ВПЧ – 4 пациентки (3,7%), 45/52 типы ВПЧ – 3 пациентки (2,8%), 39/51/58/59 типы ВПЧ – по 2 пациентки (1,9%). Известно, что интеграция ВПЧ в клеточный геном признана одним из основных факторов развития тяжелых дисплазий и опухолевой трансформации эпителия шейки матки [3]. По результатам немногочисленных исследований интегрированная форма ДНК ВПЧ встречается в пределах 35% в зависимости от тяжести дисплазии, а эписомальная форма встречается реже – до 15% случаев [4]. В ходе нашего исследования было показано, что частоты форм ВПЧ 16 типа распределились следующим образом: эписомальная форма встречалась в 8,9% случаев, смешанная и интегрированная – в 64,6% и 26,5% случаев, соответственно, что не противоречат литературным данным.

Следующим шагом было изучение исхода заболевания в зависимости от физического статуса вируса. На рисунке 1 представлена безрецидивная и общая выживаемость больных РШМ в зависимости от физического статуса вируса для HPV16+ больных, а также для сравнения представлена группа ВПЧ-пациенток.

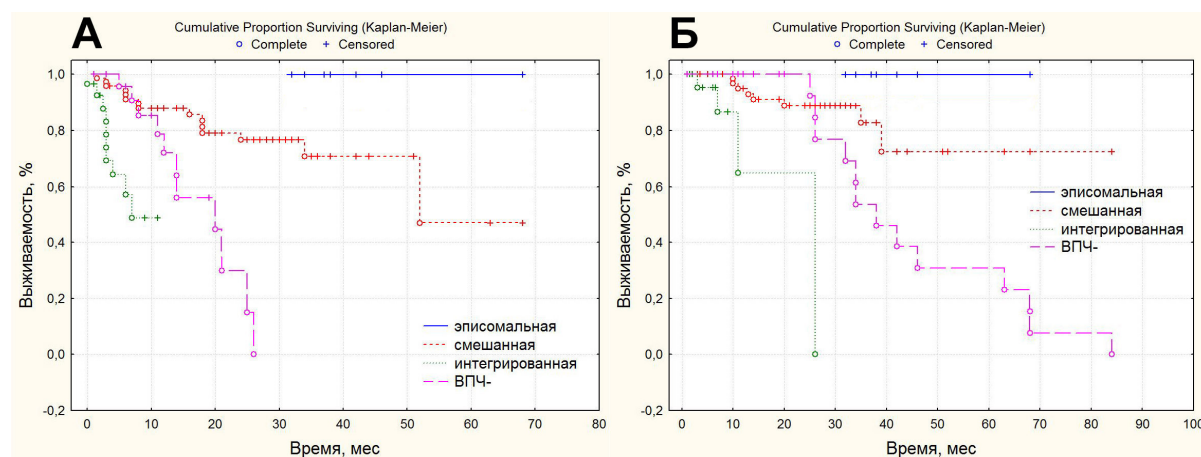


Рис.1. Безрецидивная выживаемость больных РШМ ( $p = 0,0001$ ) (а) и общая выживаемость больных РШМ ( $p = 0,0004$ ) (б)

Установлено, что распределение безрецидивной и общей выживаемости для всех четырех групп больных статистически значимо. У больных с эписомальной формой ВПЧ16 наблюдается 100% безрецидивная и общая выживаемость. Самый неблагоприятный исход отмечается у больных с интегрированной формой ВПЧ 16 типа. Т.о., в результате исследования установлена прогностическая значимость физического статуса ВПЧ 16 типа в отношении безрецидивной и общей выживаемости больных РШМ. Наличие эписомальной формы вируса является благоприятным прогностическим фактором. Интегрированная форма вируса является крайне неблагоприятным фактором прогноза и выживаемость таких больных значительно ниже, чем ВПЧ-пациенток и больных со смешанной формой вируса.

**Заключение.** В результате проведенного исследования, были получены данные о выживаемости больных РШМ в зависимости от физического статуса вируса (для ВПЧ+ больных) и больных ВПЧ-негативным раком. Было показано, что наилучший прогноз имеют HPV+ пациентки с эписомальной формой вируса, наихудший – ВПЧ+ пациентки с интегрированной формой. Таким образом, проведение подобного анализа позволит в дальнейшем формировать группы повышенного риска для больных РШМ и обеспечивать персонализированный подход к лечению данной группы пациенток.

*Работа выполнена в рамках программы «УМНИК» фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jiang, M.R., Baseman, J.G., Koutsky, L.A., Feng, Q., Mao, C., Kiviat, N.B., & Xi, L.F. (2009). Sequence variation of human papillomavirus type 16 and measurement of viral integration by quantitative PCR. *Journal of clinical microbiology*, no. 47, v. 3, pp. 521-526.
2. Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, M., Ferrer, E., Bosch, F.X., & de Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*, no. 202 (12), pp. 1789-1799.
3. Fakhry, C., Westra, W.H., Li, S., Cmelak, A., Ridge, J.A., Pinto, H., Forastiere, A., & Gillison, M.L. (2008). Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*, no. 100, pp. 261-269.
4. Saunier, M., Monnier-Benoit, S., Mauny, F., Dalstein, V., Briolat, J., Riethmuller, D., Kantelip, B., Schwarz, E., Mougin, C., & Prétet, J.L. (2009). Analysis of human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-infected women with high-grade lesions or cervical carcinoma. *Journal of clinical microbiology*, no. 46, pp. 3678-3685.